

脂肪肝ノート

～高危険度群しぼりこみのために～

診察時にはこの手帳を
必ずお持ちください。



目次

1. はじめに	角田 圭雄	1
2.NAFLD/NASH の疫学	瀬古 裕也	2-3
3.NASH の診断方法 (病理診断含めて)	川中 美和	4-5
4.at risk NASH (危険度の高い NASH)とは?	三浦 光一	6-7
5.FIB-4 index による NASH 高危険群の絞り込み	石破 博	8-9
6. サイトケラチン 18 フラグメントを 用いた NASH の補助診断について	多田 俊史	10-11
7. よくあるご質問	藤井 英樹	12-13
8. FIB-4 index/ サイトケラチン18フラグメント値の結果記録		14-15
9. おわりに	中島 淳	16

執筆者 (執筆順)

角田 圭雄 国際医療福祉大学大学院 医療福祉経営専攻 医療経営管理分野

瀬古 裕也 京都府立医科大学 消化器内科学

川中 美和 川崎医科大学 総合内科学 2

三浦 光一 自治医科大学 消化器内科

石破 博 JR大阪鉄道病院 消化器内科

多田 俊史 姫路赤十字病院 内科

藤井 英樹 大阪公立大学大学院医学研究科 肝胆脾病態内科学

中島 淳 横浜市立大学 医学研究科 肝胆脾消化器病学

鎌田 佳宏 大阪大学大学院 医学系研究科 生体理工工学 (編集)

1. はじめに

今後肝がんの最大の要因となると懸念されている疾患が、メタボリック症候群の肝臓での表現型と呼ばれる非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease) です。最近、代謝異常関連脂肪性肝疾患 (MASLD: metabolism dysfunction associated steatotic liver disease) という呼び方が提唱されています。この度、一般社団法人 日本医療戦略研究センター (J-SMARC) ではNAFLD (MASLD) 患者さんとNAFLD (MASLD) を診療されている医療職の皆様のお役に立つことを目的に本書を出版いたしました。国内には約2,200万人のNAFLD (MASLD) 患者さんがおられますが、その中に脂肪化のみではなく、炎症を伴う非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: nonalcoholic steatohepatitis) があり、NASHは肝臓の線維化が進行して肝硬変や肝がんに至るリスクがあります。本ハンドブックで紹介するサイトケラチン18フラグメント (CK-18F) の測定はNASH診断の一助になります。本ハンドブックによってNASHの患者さんが早期に診断がなされ、適切な治療が施され、肝硬変への進行抑制、肝がんの早期発見に繋がることを切に願っております。なお、科学的検証が不十分な点もございますので、読者の皆様のご意見を反映し、さらに改訂を進めてまいりたいと考えておりますので、ご意見等がございましたら、J-SMARC 事務局までご連絡頂けると幸いです。本書の作成に多大のご尽力をいただいた編集者の大阪大学の鎌田佳宏先生、執筆者の先生方ならびに特殊免疫研究所の皆様にはこの場を借りて厚く御礼を申し上げます。

2024 年 2 月吉日
一般社団法人日本医療戦略研究センター
角田 圭雄

〒460-0011 名古屋市中区大須 1-7-14 パーク IM ビル 2F
<https://www.j-smarc.org/>

2.NAFLD/NASHの疫学

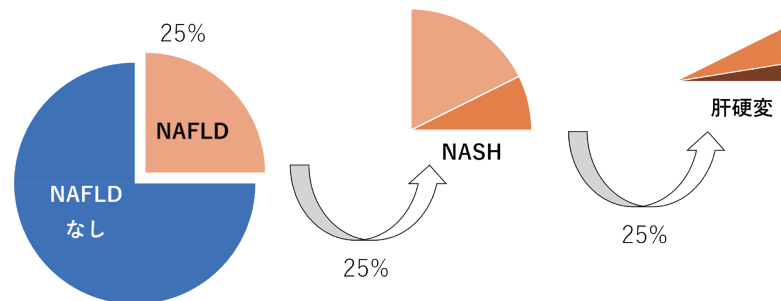
NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）とは、お酒をそれほど多く飲まないにも関わらず肝臓に脂肪がたまった、いわゆる「脂肪肝」のことを指します。NAFLDは肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症といったメタボリック症候群の一つと考えられており、カロリーの取りすぎや運動不足が主な原因となります。日本では約2,200万人のNAFLD患者さんがいると推定されていますが、目立った自覚症状がないため自身で気づいていないことも多いと思われます。脂肪肝は肥満（特に内臓肥満）、糖尿病、脂質異常症、飲酒などを原因として起こります。飲酒する人としらない人に分けられ、飲酒量がエタノール換算で男性30g/日、女性20g/日未満の人をNAFLDといいます。

全世界ではNAFLD患者さんは概ね人口の25%と考えられており、高齢化や肥満・糖尿病患者さんの増加に伴い今後ますます増加することが予測されています。

多くのNAFLDは肥満などを背景に出現しますが、日本では非肥満（BMI* $\leq$ 25 kg/m²）の方の約15%程度でNAFLDが見られ、**太っていてもNAFLDがないとは言えません。**



図 NAFLD進展のイメージ



NAFLDの中で肝臓の炎症や線維化を伴うものを特に、**NASH(非アルコール性脂肪肝炎)**と呼びます。NASHの一部の患者さんでは肝臓の線維化が進行し、やがて肝硬変や肝臓がん発症に至る可能性があります。このNASHはNAFLDのうち25%程度を占め、さらにNASHの中の25%が肝硬変へと進展します（上図）。つまり100人いたら25人がNAFLDであり、6-7人がNASHであり、1-2人は肝硬変や肝臓がんになるということです。NAFLDやNASHから肝臓がんが発生する確率は決して少ないわけではなく、肝硬変まで進んでしまうと肝臓がんや肝不全の危険が高まります。NAFLDは肝臓がんや肝硬変だけでなく、**心血管イベント**（心筋梗塞や心不全、脳卒中など）や肝臓以外の**他臓器のがん**になるリスクも高めます。肝臓の線維化が進んでいる方はとくに肝臓がんや肝硬変が発症することが多く、注意が必要です。日常の検査では簡便なものとして**血小板**の数値が低いと線維化が進んでいる恐れがあります。日本人のNAFLDにおいては肝疾患が死因となることが多いですが、それだけでなく心血管イベントや脳卒中、肝臓がん以外のがんにも注意が必要です。

注）* BMI: body mass index(体格指数)のこと。体重(kg)÷身長(m)÷身長(m)で計算できます。アジア人では22が正常値で、25を超えると肥満と判断されます。

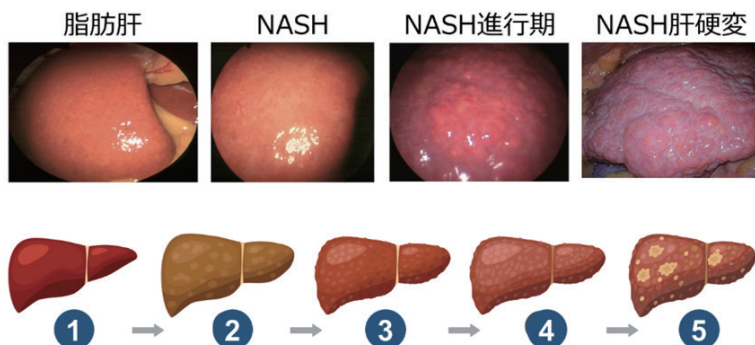
3.NASHの診断方法（病理診断含めて）

1) 脂肪肝が進行するとどうなる？

脂肪肝⇒脂肪性肝炎⇒肝硬変と進行し、肝臓がんになることもあります。

NASHの一部は肝臓の線維化が進展していきます。線維化が進行すると肝硬変にいたる方もいます。肝臓の線維化の段階はステージで示します。線維化の無い状態がステージ0、肝硬変がステージ4でその間をステージ1, 2, 3と分けています（図1）。

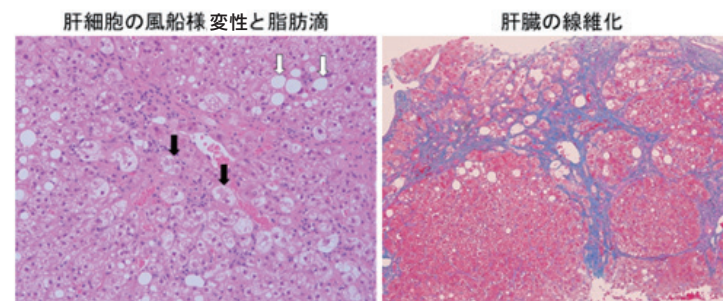
図1 . NASHの進行イメージ



2) 脂肪肝やNASHはどうやって調べる？

脂肪肝は腹部超音波などの画像検査で調べます。最近では画像検査がない施設では体重、腹囲、γGTP、中性脂肪の4項目で脂肪肝の有無を予測するFLI (Fatty Liver Index) *を用いることで脂肪肝の有無の参考となります。また、NASHの診断は肝臓の組織で診断する肝生検が用いられます。

図2 NASHの肝組織像



左：肝細胞の風船様変性（黒矢印）と脂肪滴（白矢印）

右：肝臓の線維化（青いところが線維）

肝生検は肝臓に針を刺し、肝臓の一部を採取する方法で、入院して行います。肝生検には頻度は少ないものの出血や疼痛などの合併症があります。また、病理医の診断が必要なことから、結果がでるまで2週間ほどかかります。予後の良いNAFLは肝生検で肝臓内に脂肪滴が沈着しているのみですが、NASHは肝臓内に脂肪滴に加え、肝細胞が風船様に変性したり、炎症や肝細胞の周囲に線維を認めたりします（図2）。

これら肝生検で線維や炎症のステージが診断でき、肝臓の線維化ステージが進行している場合、肝関連疾患（肝不全、肝臓がんなど）の危険性が高いことが知られています。NASHの確定診断は肝生検による肝臓の組織診断ですが、近年の医療の発展に伴い、血液検査や画像検査で非侵襲的に線維化や炎症の予測が可能になってきています。

注）* FLI (Fatty Liver Index) サイト

https://sagankan.med.saga-u.ac.jp/fatty_liver/1413.html

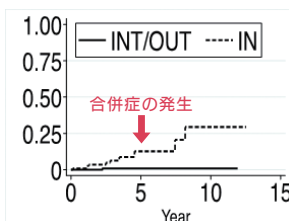
文献

泉並木：肝疾患腹腔鏡診断. 日本消化器内視鏡学会2020;62:2557-60

4.at risk NASH (危険度の高いNASH) とは？

“at risk NASH (危険度の高いNASH)”とは合併症を伴う肝硬変への進行が危惧されるNASHを指します。言い換えれば、at risk NASHとは生活習慣の改善を含め、**治療が必要なNASH**とも言えます。アメリカ肝臓学会ではat risk NASH をNAFLD活動指数 (NAS) 4点以上でかつ肝線維化ステージ2以上と定義しています。このat risk NASHを正確に診断するには前述した肝生検による肝臓の組織診断が必要です。肝生検は侵襲的な検査で結果がでるまで2週間ほどかかるため少し不便な検査方法です。肝生検をせずに、このat risk NASHをより簡便な方法で診断しようという試みが最近されています。

Agile 3+



Agile 4

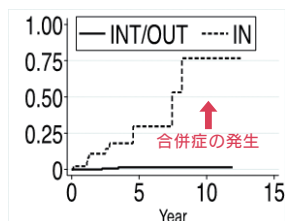


図1. Agileスコアと合併症の発生

日本人403名の肝生検を行った非アルコール性脂肪性肝疾患患者からの肝臓関連合併症の発症をみたもの。Agile 3+やAgile 4計算式で高リスク(IN)とされる患者はリスクの低い患者(INT/OUT)に比べ、合併症の発症が多いことがわかる (文献2改変)

現在、針を刺さずにat risk NASHを推定する方法として、①超音波エラストグラフィと②MRエラストグラフィなどの画像診断があります。超音波エラストグラフィのうち、FibroScan®は欧米を中心に普及していますが、日本でも機器を備えた病院が増えてきています。このFibroScan® を使ってFASTというスコアを出すことでat risk NASHを高い確率で診断できることが報告されています (文献1)。また最近ではFibroScan® を用いてAgile スコアという計算式も登場し、肝硬変合併症の予測に有用だと報告されています (図1、文献2)。他にも腹部超音波検査で肝硬度や脂肪肝の指数を測定できる機種が増えており、これらもat risk NASHの診断予測に有用である可能性があり、今後の研究が必要です。MRエラストグラフィも肝臓の脂肪量や硬度を正確に診断できることから、at risk NASHの発見に有用です。

脂肪肝と言われたら、at risk NASHの可能性があるのか、まずはかかりつけ医に相談してください。かかりつけ医の先生は必要があれば精密検査が可能な病院への紹介をご検討ください。

脂肪肝診断に役立つサイト <https://kanzo-kensa.com>

文献

- 1) Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5:362-373.
- 2) Miura K, Hayashi H, Kamada Y, et al. Hepatol Res. 2023; 10:978-8.

5.FIB-4 indexによるNASH高危険群の絞り込み

FIB-4 indexはNAFLDの肝臓の線維化(肝硬度)だけでなく、予後や合併症を予測するのに有用なマーカーであり、ALT (U/L)、AST (U/L)、年齢(歳)、血小板(10⁹/L)という日常臨床で使う検査項目から計算できるため簡便に用いることができます。

$$FIB-4\ index = \frac{\text{年齢} \cdot AST}{\text{血小板数} \cdot \sqrt{ALT}}$$

もともとは2006年にHIV合併HCV患者のStage3以上の線維化進展例診断に提唱された線維化スコアで、2009年頃からNAFLDに対しての有用性が提唱されました。1.30と2.67がカットオフ値として、肝線維化進展リスク群拾い上げの“入り口”として広く用いられ、FIB-4<1.30未満の低リスク群では線維化進展例の陰性的中率(危険性が無い確率)は95%以上と、除外診断能に優れています。つまりFIB-4<1.30では線維化進展例は少ないといえます。またNAFLDの肝不全や肝臓がんなど肝関連疾患の危険度予測にも有用で、FIB-4<1.30の低危険度群に対し、1.30≤FIB-4<2.67の中間危険度群、FIB-4≥2.67の高危険度群では、新規発症の肝関連疾患は年率4.34倍、32.6倍と増加します(図1)。また

一方で低危険度群では肝不全などの肝関連疾患の発症は少なくとも5年間は発症しない可能性が高いことがわかっています。逆にFIB-4≥1.30の中間危険度群、特にFIB-4≥2.67の高危険度群では、専門医での管理が必要です。

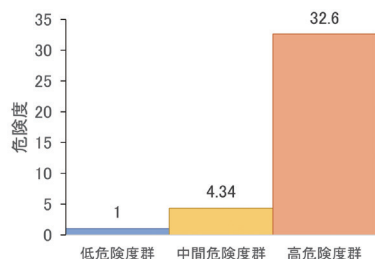


図1. FIB-4 indexで層別化した各リスク群の新規肝関連疾患の年率危険度
低危険度群: FIB-4<1.30、
中間危険度群: 1.30≤FIB-4<2.67、
高危険度群: FIB-4≥2.67

FIB-4 indexは簡便で非常に有用な指標ですが、いくつかの問題があります。一つは、FIB-4 indexの計算式には年齢が含まれるため、FIB-4 indexは若年者では低めに、高齢者では高めに線維化ステージが診断されます。そのため、高齢者群で見かけ上線維化進展を過剰に評価することがあります(図2)。またFIB-4 indexの線維化診断能は糖尿病合併患者さんで低下することもわかっています。糖尿病合併NAFLD患者さんでは、FIB-4低値であっても線維化が進んでいる可能性があり、注意が必要です。

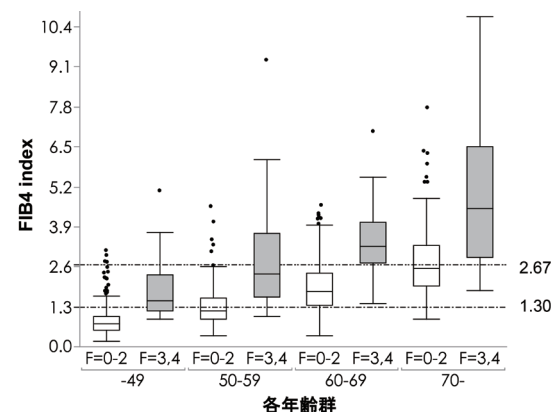


図2. 年齢階層毎のFIB-4と肝線維化進展例の分布(文献1より改変)
F=0-2: 線維化が早期の群、F=3,4: 線維化が進行(F3)、肝硬変(F4)に進行した群

以上のように、FIB-4 indexは肝線維化進展例、肝関連疾患高危険群の囲い込みに有用な指標ですが、年齢や糖尿病合併の有無を考慮して検査値を評価する必要があります。

文献

1) Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, et al. J Gastroenterol. 2018;53:1216-24.

6. サイトケラチン18フラグメントを用いたNASHの補助診断について

肝生検をせずに血液検査で治療が必要な**NASH**の診断ができれば便利だと思いませんか？最近、私たちは血液検査で測定が可能な**サイトケラチン18フラグメント(CK-18F)**によるNASH診断の有用性について報告しました¹。CK-18Fはアポトーシスと関連するマーカーです。アポトーシスとは、計画的に起こる細胞の死のことで、細胞が構成している組織をより良い状態に保つために細胞自体に組み込まれたプログラムです。NASHにおいては、肝細胞のアポトーシスによりCK-18Fが血中に増加します。CK-18Fは2024年1月保険適応となりました。

本邦の多施設共同研究で、肝生検で診断されたNASHの患者さん185人とNAFL(非アルコール性脂肪肝)の患者さん61人(合計246人)におけるCK-18FのNASHの診断能の検討では、CK-18F値が260 U/Lのときに、NAFLDの患者さんからNASHの患者さんを見つける感度が82.7%と高い診断能力でした。すなわち肝生検を行わずに血液検査のみでNASHの患者さんを高率に見つけることが可能となりました。

この研究ではCK-18F値と肝線維化の指標のひとつであるFIB-4 indexとの相関はほとんどありませんでした。すなわち、このCK-18Fは、肝線維化の指標であるFIB-4 indexと相補的に用いることでより正確なNASHの非侵襲的な診断が可能になることが明らかになりました。さらにCK-18F値はNASHの組織診断で特徴的な肝細胞の風船様変性の程度との相関が認められました(図1)。

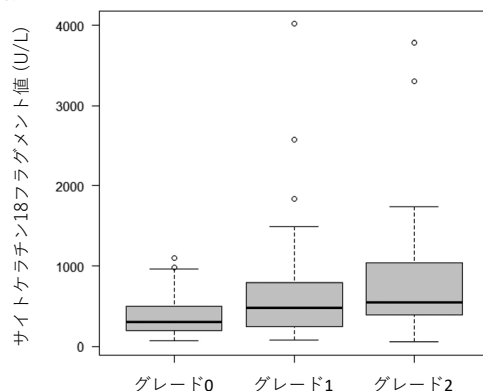


図1 肝細胞の風船様変性の程度と血中CK-18F値の相関

なお肝細胞の風船様変性とアポトーシスはNASHにおける異常な肝細胞死の現象であり、NASHの進行に深く関係していることが知られています。

この研究では、NAFLDの患者さんのうちFIB-4 indexが2.67を超える患者さんでは95.7% (66/69例) がNASHでした。そこでFIB-4 indexが2.67未満の患者さんでNASHに対するCK-18Fの診断能力の検討を行ったところ、CK-18F値が260 U/Lのときに、NAFLDの患者さんからNASHの患者さんを見つける感度が82.4%と高い診断能力が認められました。

以上の結果から、NASHの補助診断としてFIB-4 indexとCK-18Fを用いた2段階のフローチャートを用いた方法が有用と考えられます(図2)。フローチャート運用の際は、個々の症例に応じてFibroScan®等や、各種肝線維化マーカーを組み合わせることで総合的に判断することが推奨されています。

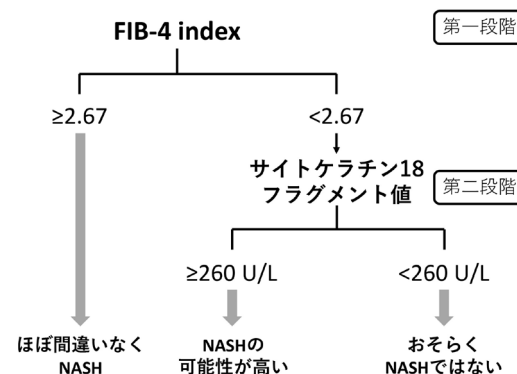


図2 FIB-4 indexとCK-18FによるNASHの補助診断

文献

1. Tada T, Saibara T, Ono M, Takahashi H, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33:1451-8.

7.よくあるご質問

Q1

最近ALT>30 U/Lの患者さんはかかりつけ医に紹介するよう発表された(肝臓学会、奈良宣言)と聞きましたが、実際のどのくらいの患者さんが対象になるのでしょうか?

A

2014年から2018年までに健診を受診した非飲酒者71,254名の解析(MIRACLE-J研究、Fujii H, et al. Hepatol Res 2023, in press)のデータでは、NAFLDの67.1%(6,834人)がALT>30、非NAFLDの18.9%(11,413人)がALT>30でした。NAFLDの患者さんは高率にALT $\geq$ 30 U/Lになるため、消化器内科医紹介をご検討下さい。

Q2

お酒のなかで肝臓に悪いもの、やさしいものはあるのでしょうか?

A

アルコールは種類により度数が異なりますが、肝臓に優しいお酒や、負担が大きいお酒があるわけではありません。飲酒量(純エタノール換算)の総和が多いほど肝臓に負担が大きいので、1日エタノール換算で20g以下の飲酒を心がけましょう。

Q3

CK-18Fが $\geq$ 260 U/Lの脂肪肝の患者さんのうち、NASHの人はどの程度いるのでしょうか?

A

Tadaらの報告によると、CK-18Fが $\geq$ 260 U/Lの脂肪肝の患者さんのうち、NASHの人は82.7%でした。また、NASH患者さん185名のCK-18Fの中央値は508 U/L、NAFL患者さん61名のCK-18Fの中央値は244 U/Lでした。NASH患者さんでは統計学的有意差をもってCK-18Fが高値です。また、NAFLD患者さんの中からNASH患者さんを拾い上げる際の検査の信頼度(全体一致率)は76.4%、陽性的中率は85.5%でした。

Q4

NAFLD/NASHにならない為の注意点を教えてください。

A

脂肪肝は肥満に合併するケースが多いので、肥満の是正が最も大切です。また、メタボリック因子(肥満・高血圧・糖尿病・脂質代謝異常等)を保有する場合は肥満が無くても脂肪肝になる場合がありますので、メタボリック因子の治療が必要になる場合もあります。

Q5

NAFLD/NASHは治るのでしょうか?

A

現在、NAFLD/NASHに保険適応のある治療薬は存在しません。現在認められた唯一の治療法は食事・運動による体重減少ですが、特に高齢者の方の場合は過度の食事制限によってサルコペニア(筋肉量、筋肉の質が低下する病態)が増悪する可能性がありますので、治療開始前に必ず主治医と相談するようにして下さい。

参考資料

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020 改定第二版 編集: 日本消化器病学会・日本肝臓学会

FIB-4 index/サイトケラチン18フラグメント値の結果記録

日付	FIB-4 index	サイトケラチン 18 フラグメント値 (U/L) <FIB-4 index が低値の場合>
年 月 日	2.67 低値 高値 NASH	260 低値 高値 おそらくNASHではない NASHの可能性が高い
年 月 日	2.67 低値 高値 NASH	260 低値 高値 おそらくNASHではない NASHの可能性が高い
年 月 日	2.67 低値 高値 NASH	260 低値 高値 おそらくNASHではない NASHの可能性が高い
年 月 日	2.67 低値 高値 NASH	260 低値 高値 おそらくNASHではない NASHの可能性が高い
年 月 日	2.67 低値 高値 NASH	260 低値 高値 おそらくNASHではない NASHの可能性が高い
年 月 日	2.67 低値 高値 NASH	260 低値 高値 おそらくNASHではない NASHの可能性が高い

14

FIB-4 index/サイトケラチン18フラグメント値の結果記録

15

FIB-4 index/サイトケラチン18フラグメント値の結果記録

8.おわりに

16 おわりに

人間ドックや健康診断でしばしば「脂肪肝」を指摘される方は多いかと思
います。かつてはお酒を飲まない脂肪肝は病気ではないと医者の世界では
信じられておりました。しかし近年お酒をあまり飲まなくても脂肪肝から肝
硬変や肝臓がんになる方が世界中で増加しており、非アルコール性脂肪性
肝疾患（NAFLDあるいはMASLD）と呼ばれております。この病気になる
と、肝臓は線維化が進んで徐々に硬くなり肝硬変になることがあります。
NAFLD患者さんではどのような患者さんがそのご病気が進行して肝硬変
や、肝不全さらには肝臓がんになる心配があるかは初期には肝臓に線維化
や肝細胞の風船様変性（バルーニング）があるかどうかで決まってくること
が明らかになっております。この肝臓の線維化やバルーニングは、これまで
は入院して肝臓に注射針を刺して組織の一部を調べる肝生検でしかわか
りませんでした。医学の進歩は素晴らしく、最近では肝生検を行わなくて
も調べられるようになりました。本ハンドブックでは患者さんが「脂肪肝」
といわれた場合病気の基礎知識として知ってほしいこと、またどのような
場合心配なのか、また検査は何をすればいいか、その結果の解釈などぜひ
知っておいてほしいことを簡単にまとめました。また検査の結果を記録す
ることもできるようになっておりますので、ぜひともお役立てください。な
お本ハンドブックの作成に並々ならぬご尽力をいただきました著者の先
生方にはこの場をかりて御礼を申し上げます。

横浜市立大学 医学研究科 肝胆脾消化器病学教室
主任教授 中島 淳

脂肪肝ノート

2024年2月29日 初版第一刷発行

提供	株式会社特殊免疫研究所
編集・編纂	鎌田佳宏（大阪大学）
企画・制作協力	高橋 宏和（佐賀大学）
印刷・製本	福博印刷株式会社

©株式会社特殊免疫研究所 2024 Printed in Japan
☆（無断複製・転載を禁ず）